

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

779

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Max, Joseph, Pierre, Adrien TETAU
né le 15 Janvier 1927 à ANGERS (M. et L.)

Présentée et soutenue publiquement le :

DU RÔLE DE L'EXPERT ET DE L'EXPERTISE
DANS LA NOUVELLE LEGISLATION DU
VISA DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES
TELLE QU'ELLE DECOULE DE L'ORDONNANCE DU
4 FEVRIER 1959 ET DU DECRET DU 5 AVRIL 1960

Président : M. R. PIEDELIEVRE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT
par

Max, Joseph, Pierre, Adrien TETAU
né le 15 Janvier 1927 à ANGERS (M. et L.)

Présentée et soutenue publiquement le :

DU RÔLE DE L'EXPERT ET DE L'EXPERTISE
DANS LA NOUVELLE LEGISLATION DU
VISA DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES
TELLE QU'ELLE DECOULE DE L'ORDONNANCE DU
4 FEVRIER 1959 ET DU DECRET DU 5 AVRIL 1960

Président : M. R. PIEDELIEVRE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
» » (Prof: à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof: à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
» » (Prof: à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie.	GIROUD (A.)
» » (Prof: à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	FASQUELLE (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L. G.)
» (Prof ^r à titre personnel)	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAURENCE (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie respiratoire	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (F.)
Pharmacologie	BOUDIN (G.)
» (Prof ^r à titre personnel)	CHEYMOL (J.)
Physiologie	LÉVY (Mlle J.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BINET (L.)
» (» » »)	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	PARROT (J.)
Physique médicale	LEPAGE (F.)
» (Prof ^r à titre personnel)	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	LÉGER (L.)
	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORGEI (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Parasitologie	CHABAUD (A.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.		{ BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie chirurgicale	{
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHE (G.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)		{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mlle L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.)		
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	{ MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	{ ROZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉS (D.)
	{ POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	{ ROSSIER (A.)		
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.)	Stomatologie	{ CERNÉA (P.)
	{ LECHAT (P.)		{ CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
Physiologie	DEJOURS (P.)		{ GRELLET (M.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.), m. conf.	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.)
	{ pr. s. ch.		{ LAMOTTE (M.)
	{ KELLERSHOHN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.)
Clinique chirurgicale . . .	{ ABOLKER (P.)		{ MAYER (M.)
	{ ADELINÉ (A.), pr. s. ch.	Clinique ophtalmologique .	{ DESVIGNES (P.)
	{ HUGUIER (J.)		{ OFFRET (G.)
	{ OLIVIER (C.)	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	{ PADOVANI (P.)	logique	MADURO (R.)
	{ POILLEUX (F.)	Clinique pédiatrique et pué-	
	{ ROUX (M.)	riculture	LAPLANE (R.)
	{ VERNE (J.-M.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique médicale	{ DOMART (A.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	{ PERRAULT (M.)	Médecine légale	GAULTIER
	{ RAMBERT (P.)		
	{ THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	{ BOLTANSKI (E.)
	{ LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père et à mon Oncle,

tous deux Fils du Dr. Joseph TETAU, Médecin de campagne

Mon Père, le Dr. Joseph TETAU, trop tôt disparu,

Mon Oncle, Mr. Jean TETAU, Dr. en Pharmacie, qui le rem-
place et dirige ma vie et ma pensée, en témoignage de ma
très profonde affection.

A ma mère,

A ma Femme,

A mon Fils,

A tous mes amis du Laboratoire.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550206_0012

A Monsieur le Professeur R. PIEDELIEVRE

Commandeur de la Légion d'Honneur

Professeur de la chaire de Médecine Légale,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

Ancien Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins

dont les si vivantes leçons de Médecine
Légale resteront pour nous un souvenir précieux.

Il nous accueillit avec sympathie,
nous guida avec bienveillance et nous
éclaira de ses conseils.

Qu'il soit remercié ici du très grand
honneur qu'il nous fit en acceptant la
présidence de notre Thèse.

Au regretté Professeur M. LOEPER,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Président de la "Commission des Essais des Médicaments",

Président de la "Commission de Thérapeutique" de l'Académie Nationale de Médecine,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

dont la mort récente nous a bouleversés .

Il consacra sa vie à la protection du malade. Il fut l'ennemi des thérapeutiques abusives, illusoire et dangereuses. Il sut faire oeuvre de grand savant tout en restant homme de coeur.

Cette Thèse doit tant à son oeuvre que cette dédicace n'est qu'un bien faible témoignage de notre reconnaissance et de notre admiration.

DU ROLE DE L'EXPERT ET DE L'EXPERTISE DANS LA
NOUVELLE LEGISLATION DU VISA DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES
TELLE QU'ELLE DECOULE DE L'ORDONNANCE DU 4 FEVRIER 1959 ET DU
DECRET DU 5 AVRIL 1960

INTRODUCTION

Dans cette période de mutation profonde qui touche à la fois la Médecine et la Pharmacie, il nous a semblé intéressant de présenter une thèse consacrée au rôle de l'Expert et de l'Expertise dans la nouvelle procédure prévue par la Loi pour l'octroi du Visa aux Spécialités Pharmaceutiques.

La Thérapeutique fait appel de plus en plus à des Médicaments préparés industriellement par des Laboratoires spécialisés. La préparation magistrale ne tient plus qu'une place modeste dans les prescriptions médicales.

Il est donc indispensable que le Médecin soit renseigné avec précision sur la valeur des armes dont il dispose pour sa Thérapeutique. Il doit connaître les conditions précises qui président à la naissance de cette spécialité pharmaceutique dont il use largement.

Depuis 1941, les Spécialités Pharmaceutiques ne peuvent être débitées au Public que revêtues d'un Visa. C'est là, une garantie prévue par le Législateur pour la protection de la Santé Publique. Les procédures d'obtention de ce Visa ont varié depuis cette date. En tout dernier ressort,

de nouvelles décisions viennent d'être prises conférant une importance capitale à des techniciens, les Experts, Analystes et Cliniciens. L'objet de ce travail sera d'étudier le fonctionnement de l'Expertise du médicament et à faire un certain nombre de remarques sur les modalités de cette nouvelle procédure, non encore totalement fixée par les textes et susceptible, donc, d'une éventuelle amélioration.

Comme le souligne le Professeur Michel CONTE dans sa leçon inaugurale à la chaire de Thérapeutique : "Quelles que soient les voies dans lesquelles la médecine et la thérapeutique s'engagent et nous entraînent, il restera toujours un moment où le Médecin se trouvera seul en face de son malade, devant ses responsabilités et la nécessité d'un choix inéluctable. C'est à ce choix, en définitive, que se réduit l'acte thérapeutique. Il engage le Médecin tout entier. C'est un acte personnel". Notre devoir est de tout mettre en oeuvre pour faciliter cet acte personnel. Cela sera réalisé dans la mesure où les Médicaments Spécialisés mis à la disposition du Médecin présenteront toute garantie d'innocuité et d'efficacité, où la Loi apportera tout apaisement en la matière.

Sous l'impulsion du regretté Professeur M. LOEPER, l'Académie Nationale de Médecine s'est préoccupée récemment de ce problème. Sa position, inspirée du souci de protéger la Santé Publique, vise à obtenir l'amendement de la nouvelle Législation. Cette thèse qui doit tant aux travaux du Professeur LOEPER n'a pas d'autre ambition que d'apporter une modeste contribution à l'oeuvre de salubrité entreprise par ce haut Organisme.

CHAPITRE I

LES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES ET LA LEGISLATION ACTUELLE.

La Spécialité Pharmaceutique est définie par l'Ordonnance du 4 Février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication de produits pharmaceutiques et à diverses modifications du Code de la Santé Publique. Cette Ordonnance a été intégrée au Code de la Santé Publique à l'Article L. 601. Elle dispose : "on entend par Spécialité Pharmaceutique tout médicament :

- préparé à l'avance,
- présenté sous un conditionnement particulier,
- caractérisé par une dénomination spéciale,
- et vendu dans plus d'une officine.

Aucune spécialité ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux si elle n'a reçu, au préalable, le Visa délivré par le Ministre chargé de la Santé Publique".

Toute Spécialité Pharmaceutique ne peut donc être mise dans le commerce et vendue avant d'avoir reçu le Visa prévu par la Loi.

La procédure relative à l'obtention du Visa découle de l'Ordonnance du 4 Février 1959 (J.O. du 8.2.1959) et des textes officiels suivants, dont la date d'entrée en vigueur a été fixée au 1er Juin 1960 :

- Décret du 5 Avril 1960 (J.O. du 7.4.1960).
- Décret du 2 Août 1960 (J.O. du 9.8.1960) fixant le droit de Visa.
- Décret du 12 Septembre 1960 (J.O. du 17.9.1960), fixant les règles applicables à l'expérimentation des médicaments en vue du Visa.
- Arrêté du 17 Mai 1960 (J.O. du 19.5.1960) nommant les membres de la Commission chargée de proposer les listes d'Experts agréés.
- Arrêté du 18 Mai 1960 (J.O. du 26.5.1960) nommant les membres de la Commission des recours.
- Arrêtés du 5 Juillet 1960 (J.O. du 13.7.1960), 25 Octobre 1960 (J.O. du 27.10.1960), 21 Novembre 1960 (J.O. du 25.11.1960) et 25 Novembre 1960 (J.O. du 2.12.1960) portant nomination d'Experts agréés.
- Arrêté du 5 Décembre 1960 (J.O. du 14.12.1960) relatif à la demande d'autorisation de débit.
- Arrêté du 6 Janvier 1961 (J.O. du 12.1.1961) sur l'établissement des protocoles d'expérimentation.
- Instruction ministérielle du 9 Décembre 1960, non publiée au J.O.

Les principes essentiels de la réglementation nouvelle sont les suivants :

1) - Le Visa est accordé à une spécialité sur présentation d'un dossier d'ordre essentiellement technique : le fabricant doit justifier :

a) - qu'il a prévu les conditions de fabrication et en particulier des procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit fabriqué.

b) - qu'il a fait procéder, par des Experts choisis par lui, sur les listes d'Experts agréés par le Ministre de la Santé Publique :

- à l'analyse qualitative et quantitative du médicament,
- à la vérification de son innocuité dans les conditions normales d'emploi,
- à la vérification de son intérêt thérapeutique.

2) - La procédure d'instruction du dossier est purement administrative. Elle est décrite en détail dans l'instruction ministérielle du 9 Décembre 1960.

3) - Une fois le Visa accordé, la Spécialité ne peut être débitée qu'après constatation, par l'Inspection, que les conditions de fabrication et de contrôle indiquées au dossier de Visa sont effectivement remplies, ce qui donne lieu à une autorisation de débit.

4) - Le Visa n'est cessible ni à titre gratuit, ni à titre onéreux.

Le dossier de Visa, qui n'est recevable par l'Administration que lorsqu'il est complet, comporte essentiellement :

1) - une demande,

2) - deux dossiers techniques

- chaque dossier de Visa doit être remis en quatre exemplaires au Ministère de la Santé Publique.

- Chaque dossier est accompagné du montant du droit de Visa.

- Lorsqu'il est demandé plusieurs formes ou plusieurs dosages, il y a lieu de constituer un dossier complet pour chaque forme ou chaque dosage.

- Lorsqu'il s'agit d'un produit nouveau, c'est-à-dire non encore introduit en France, il y a lieu d'accompagner le dossier d'une demande d'attribution de dénomination commune.

1 - DEMANDE (Article R. 5.118 du Code de la Santé Publique)

Elle est établie sous forme de lettre datée et signée du Pharmacien fabricant. Il est recommandé d'indiquer, avec le nom du signataire, son numéro d'inscription à l'Ordre des Pharmaciens.

Elle doit mentionner :

a) - le nom et l'adresse du fabricant sollicitant le Visa. Par fabricant on entend le Pharmacien ou la Société propriétaire de l'établissement pharmaceutique (Art. R. 5.106).

b) - La dénomination spéciale du produit. Il est rappelé que toutes les spécialités présentées dans le nouveau régime du Visa peuvent être exploitées sous un nom de fantaisie.

c) - la forme pharmaceutique.

d) - les modes et voies d'administration. Pour les ampoules les voies d'administration ici indiquées sont celles qui devront figurer sur chaque ampoule (Art. R. 5.117).

e) - la contenance du ou des modèles destinés à la vente.

f) - la formule de préparation, c'est-à-dire la formule de fabrication (quantités mises en oeuvre pour un lot).

g) - la composition par unité de prise ou en pourcentage suivant que le produit est divisé en prises ou non. Pour les ampoules, on conseille d'indiquer la composition Centésimale et le ou les volumes avec les quantités par prises correspondantes.

La composition comprend tous les éléments y compris les excipients, colorants, correcteurs de goût, stabilisants, tampon et conservateurs.

Pour les comprimés et dragées la composition de l'excipient peut être donné qualitativement, mais il y a lieu de préciser le poids final du comprimé.

- les emplois ou indications thérapeutiques.

- l'indication des lieux de fabrication, de contrôle, de conditionnement.

- En outre, compte tenu des rapports d'expertises, il sera bon de préciser dans la demande le délai de péremption envisagé et les restrictions éventuelles de la pharmacologie.

II - PREMIER DOSSIER TECHNIQUE (Art. R. 5.119 du Code de la Santé Publique).

Il correspond aux éléments relatifs à la fabrication et au contrôle du médicament, qui donneront lieu à vérification lors de l'autorisation de débit.

Il comporte donc :

a) - le mode et les conditions de fabrications du médicament.

b) - les techniques de contrôle :

- des matières premières : si celles-ci figurent à la Pharmacopée française, il est inutile de recopier le texte des essais du Codex, mais il y a lieu de donner la référence exacte (édition - page).

- du médicament terminé.

c) - Les résultats obtenus par les techniques décrites au b), c'est-à-dire les fiches d'analyses des matières premières et du médicament ~~terminé~~, signées de la personne chargée des contrôles.

Remarque importante : Lorsqu'il est prévu des lieux différents pour les opérations de fabrication, de conditionnement, et de contrôle, il est demandé aux fabricants de fournir des exemplaires supplémentaires de ce premier dossier technique, en plus des quatre prévus normalement, afin d'en permettre l'attribution aux divers inspecteurs chargés des vérifications en vue de l'autorisation de débit (soit autant d'exemplaires supplémentaires qu'il y a de lieux, autres que l'établissement principal).

III - DEUXIEME DOSSIER TECHNIQUE (Art. R. 5.119 du Code de la Santé Publique).

Il comporte les rapports d'essais qui doivent être datés et signés par les Experts choisis par le fabricant sur les listes d'Experts agréés par le Ministre de la Santé Publique. Nous l'étudierons plus en détail dans la suite de ce travail.

IV - DROIT DE VISA.

Le droit de Visa doit être versé avec le dépôt du dossier sous forme de chèque bancaire établi à l'ordre du Trésor Public.

Le montant du droit est fixé à 1.000 N.F. pour chaque demande de Visa. Toutefois, pour les Spécialités à base de préparations homéopathiques ou d'allergènes, un seul droit de 1.000 N.F. est exigé pour une même famille de produit.

Le droit est ramené à 150 N.F. en ce qui concerne les demandes de Visa pour des Spécialités correspondant à des préparations figurant à la Pharmacopée ou au Formulaire National.

Il est ramené à 100 N.F. s'il s'agit d'une nouvelle demande de Visa pour un médicament ayant fait l'objet d'un Visa accordé dans la nouvelle procédure, lorsque les documents fournis sont ceux qui ont conduit à l'octroi du Visa précédent.

CHAPITRE II

CONSTITUTION DU COLLEGE DES EXPERTS

De 1941 à 1959, toute Spécialité pour obtenir un Visa devait remplir trois conditions dont l'existence était vérifiée par un Comité Technique des Spécialités :

- présenter un caractère de nouveauté,
- présenter un intérêt thérapeutique,
- ne pas présenter de danger pour la santé physique ou morale de la population.

La nouvelle Ordonnance de 1959 déjà précitée exige du fabricant, pour accorder le Visa prévu par la Loi à la Spécialité mise au point :

- la justification de l'intérêt thérapeutique,
- "la vérification de l'innocuité du produit dans les conditions normales d'emploi".

De l'étude des textes il résulte que deux innovations importantes ont été apportées à la Législation :

A - PREMIERE INNOVATION : LA SUPPRESSION DU CARACTERE DE NOUVEAUTE, REMPLACE PAR UN BREVET SPECIAL DE MEDICAMENT (Art. L. 603 et Décret du 30 Mai 1960).

En conséquence de quoi, la Nouveauté n'est plus appréciée par un Comité Technique des Spécialités. Elle le sera par les Tribunaux de Droit commun sur le vu d'un Brevet délivré dans certaines conditions, par l'Institut de la Propriété Industrielle. Ce brevet ne présente d'ailleurs aucun caractère obligatoire pour le fabricant. Il est simplement destiné à lui accorder la propriété commerciale, avec les privilèges y afférant sur la formule médicamenteuse mise au point par lui.

B - DEUXIEME INNOVATION : ELLE NOUS INTERESSE AU PREMIER CHEF DANS CETTE THESE : SUPPRESSION DU COMITE TECHNIQUE DES SPECIALITES, CLEF DE VOUTE DE L'ANCIENNE LEGISLATION, ET OBLIGATION POUR LE FABRICANT DE CHOISIR LIBREMENT, SUR DES LISTES OFFICIELLES, DES EXPERTS QUI PROCEDERONT AUX CONTROLES DE LA SPECIALITE.

Pour déterminer avec précision les importantes conséquences de cette innovation, rappelons que le Comité Technique (Art. R. 5.120 ancien) pouvait "pour constater que les produits n'étaient pas susceptibles de nuire..., notamment soit :

- 1) - faire procéder par les soins de l'Inspection des Pharmaciens ou par tout Expert agréé par le Ministre de la Santé Publique, à des enquêtes portant sur l'origine des produits, ainsi que sur leur provenance, leur appellation, leur fabrication, les moyens de leur identification et de leur contrôle.
- 2) - faire effectuer des analyses par des Experts agréés.

Selon les termes de l'Article R. 5.121 ancien : "pour constater l'intérêt thérapeutique, le Comité Technique pouvait exiger que des essais cliniques soient entrepris, à condition que toutes les assurances soient prises par le fabricant sur la possibilité d'application du médicament en Médecine humaine, notamment après essais pharmacologiques".

Afin d'aider les fabricants, l'Article R. 5.119 ancien avait prévu la création d'une commission spéciale dite "COMMISSION DES ESSAIS DES MEDICAMENTS", siégeant au Ministère de la Santé Publique et de la Population.

Cette Commission dont la composition avait été fixée par l'arrêté du 24 Novembre 1953 (J.O. du 25 Novembre 1953) comprenait 31 Membres, dont les Doyens des Facultés de Médecine et de Pharmacie de Paris.

La Présidence en était assurée par le regretté Professeur LOEPER.

Le rôle de cette Commission était de "proposer, à la demande des fabricants, des Experts en vue de l'essai clinique, pharmacologique, thérapeutique, chimique, bactériologique ou de toute autre nature, des produits visés".

Pour suppléer aux garanties apportées à la Santé Publique par le Comité Technique, supprimé par la Loi, le Législateur a rendu obligatoire l'emploi par le fabricant d'Experts agréés, dont les conclusions figureront dans le dossier qui doit accompagner toute demande de Visa. L'Article L. 605 nouveau prévoit, en effet, à son alinéa n° 2 que : "les justifications à fournir à l'appui des demandes de Visa et comportant obligatoirement la vérification par des Experts choisis par le fabricant sur des listes d'Experts agréés par le Ministre des propriétés visées à l'Article L. 601" seraient prévues par des Décrets à suivre. Ce sera l'objet du Décret du 12 Septembre 1960 concernant les règles applicables à l'expérimentation des médicaments avant l'octroi du Visa aux Spécialités Pharmaceutiques. Etant donné l'importance de ce Décret, nous lui consacrerons un chapitre particulier.

L'Article R. 5.122 précise par qui sont proposés les experts prévus à l'Article L. 605 : "les Experts sont nommés pour une période de 3 ans renouvelable. La liste en est dressée par le Ministre de la Santé et de la Population, sur proposition d'une commission, dont les Membres, autre que les membres de droit, sont également désignés par le Ministre de la Santé Publique et de la Population.

Cette Commission est composée comme suit :

- Un membre de l'Académie Nationale de Médecine, Président.
- Un membre de l'Académie de Pharmacie.

- Le Doyen d'une Faculté de Médecine.
- Le Doyen d'une Faculté de Pharmacie.
- Deux membres choisis en raison de leur compétence particulière.
- Le Directeur Général de la Santé Publique.
- Le Chef du Service Central de la Pharmacie.
- Le Directeur Général du Laboratoire National de la Santé Publique.

Cette Commission peut proposer des modifications à la liste, par additions ou radiations.

Le Directeur Général du Laboratoire National de la Santé Publique groupe les Experts en sections suivant leurs disciplines. Il dirige, dans chaque section, leurs travaux pour l'établissement de protocoles applicables aux essais des médicaments. La publication de ces protocoles est assurée par le Ministre de la Santé Publique et de la Population.

Les fonctions de membre de la Commission sont incompatibles avec la qualité d'Expert".

Actuellement, 4 listes d'Experts ont été publiées par les Arrêtés du 5 Juillet 1960, 25 Octobre 1960, 21 Novembre 1960 et 25 Novembre 1960, l'Arrêté du 25 Novembre 1960 portant modification aux listes précédemment publiées. Un certain nombre d'Experts ont été ainsi nommés, composant ce que l'on a coutume d'appeler le Collège des Experts.

L'inscription sur les listes d'Experts ne se fait qu'après demande personnelle auprès du Ministre. Aucune précision n'est apportée par les textes légaux quant aux qualités que doivent présenter ces Experts, ni quant aux titres scientifiques, ni quant à une incompatibilité éventuelle entre la qualité d'Expert et l'exercice de certaines fonctions, en particulier appartenance à un Laboratoire Pharmaceutique. La Commission prévue à l'Article R. 5.122 est souveraine en la matière.

Un arrêté du 6 Janvier 1961 précise que "dans chacune des 3 disciplines pour lesquelles les Experts ont été agréés (analyse physicochimique, pharmacologique et toxicologique, clinique), il est constitué un Bureau consultatif d'Etude des protocoles applicables aux essais des médicaments, qui comprendra 10 Experts désignés par leurs Collègues, et 5 Experts nommés par le Ministre de la Santé Publique, sur proposition du Directeur Général du Laboratoire National de la Santé Publique".

Les projets de protocole ainsi établis seront soumis à l'ensemble des Experts spécialisés pour observations et ensuite arrêtés par le Ministre. Aucun texte de protocole n'a à cette date, encore vu le jour.

Le nouveau système doit, d'après l'exposé des motifs de l'Ordonnance du 4 Février 1959, précitée, faire en sorte que "le fabricant qui présentera un dossier bien étudié pourra être assuré d'obtenir le Visa dans un délai très bref".

Donc, pour nous résumer, les points essentiels de la nouvelle Législation en matière de Visa de médicaments comporte essentiellement :

1) - la suppression du caractère de nouveauté.

2) - l'établissement d'un dossier de Visa par le fabricant comportant les conclusions de 3 Experts choisis par lui sur les listes agréés par le Ministre.

CHAPITRE III

FONCTIONNEMENT DE L'EXPERTISE

La première question qui vient à l'esprit est de savoir comment les Experts choisis par le fabricant, en particulier l'Expert clinicien, procéderont à leurs essais ? Les modalités de cette expérimentation ont été fixées par le Décret du 12 Septembre 1960 et par l'Article R. 5.119 du Code de la Santé Publique. Le Décret du 12 Septembre 1960 concerne les règles applicables à l'expérimentation des médicaments avant l'octroi du Visa aux Spécialités Pharmaceutiques. Il a été inséré dans le Code de la Santé Publique à l'Article R. 5.120. C'est dire son importance.

De l'étude de ces 2 textes, il ressort que le fonctionnement du Collège des Experts et de l'Expertise doit se dérouler de la manière suivante.

I - LA SPECIALISATION DES EXPERTS.

Le Décret du 12 Septembre 1960 prévoit que "les Experts figurant sur les listes prévues à l'Article L. 605 (2ème alinéa) du Code de la Santé Publique ne peuvent effectuer des expérimentations que dans l'une des trois disciplines pour lesquelles ils sont agréés, soit l'analyse, soit la pharmacologie et la toxicologie, soit la clinique".

"En outre, les Experts cliniciens ne peuvent effectuer des expérimentations que dans les spécialisations à raison desquelles ils sont

agréés par le Ministre".

Notons au passage, que les dites spécialisations cliniques ne sont pas forcément celles prévues par l'Ordre National des Médecins et les Organismes de Sécurité Sociale.

Le Décret souligne que "les Experts ainsi que les collaborateurs qu'ils ont choisis sont tenus au secret professionnel quant à la nature des produits essayés et quant aux essais eux-mêmes et à leurs résultats". Ils ne doivent donc leurs résultats qu'au fabricant qui les a choisis.

Les conclusions des Experts doivent être rendues dans les formes prévues à l'Article R. 5.119 en rapports "signés" et sans doute datés, quoique le texte ne le précise pas.

II - LES TROIS EXPERTISES.

Toute spécialité pharmaceutique en vue d'obtenir le Visa doit faire l'objet de 3 groupes d'essais.

a) - Essais physicochimiques : Ils concernent l'analyse qualitative et quantitative du médicament, c'est-à-dire du produit terminé. Dans certains cas cependant, l'Expert peut estimer nécessaire de vérifier également certaines caractéristiques des matières premières. Le terme "physicochimique" employé dans le Décret du 5 Avril 1960, paraît un peu restrictif car certains contrôles de conformité de la formule peuvent être de nature biologique.

En tout état de cause, ce premier compte-rendu d'essais doit être réalisé par un Expert figurant dans la catégorie des analystes (qui contient des biologistes et des bactériologistes). Il doit comporter la formule du médicament, le protocole détaillé de la technique de contrôle décrite et utilisée par le fabricant, les résultats obtenus par l'Experts, les limites de précision, l'interprétation de ces résultats. L'Expert doit donner ses conclusions établissant que le protocole utilisé par le fabricant permet un contrôle satisfaisant.

Il y a lieu enfin de préciser si le médicament est stable et de fournir, si l'Expert l'a estimé nécessaire, des essais de conservation.

b) - Essais toxicologiques et biologiques : Ils concernent la vérification expérimentale de l'innocuité et de l'activité du médicament. Ces essais doivent être réalisés par un ou plusieurs Experts figurant dans la catégorie des pharmacologues toxicologues.

Les compte-rendus doivent mentionner la formule du médicament, la description des méthodes employées, les résultats obtenus, leur interprétation et les conclusions de l'Expert. Lorsque les essais toxicologiques et biologiques sont effectués par le même Expert, celui-ci doit fournir deux rapports, l'un sur la vérification de l'innocuité, l'autre sur la vérification de l'activité ou in-vitro suivant les cas.

c) - Essais cliniques : Ils doivent être effectués par un ou plusieurs Experts figurant dans la catégorie des cliniciens, et la ou les spécialisations correspondant aux indications du produit (Article R. 5.120-2 du Code de la Santé Publique).

Les compte-rendus d'essais cliniques doivent comporter la formule du médicament, l'énumération et l'interprétation des observations et les conclusions de l'Expert. Ils doivent définir les conditions normales et particulières d'emploi du médicament et préciser, s'il y a lieu, les contre-indications formelles.

Il n'est pas inutile de rappeler ici les instructions données par le Ministre de la Santé Publique aux rapporteurs chargés d'instruire les demandes de Visa, en ce qui concerne la notion d'intérêt thérapeutique, que les essais cliniques ont pour objet de vérifier, et qu'il y a lieu d'entendre "avec souplesse, de manière à ne pas freiner tout progrès". L'instruction du 9 Décembre 1960 précise que "d'une manière très générale, l'intérêt thérapeutique peut être considéré comme la qualité d'un médicament qui, sans présenter nécessairement un progrès thérapeutique général, peut permettre aux cliniciens, dans certains cas d'espèce, d'améliorer l'évolution de la maladie ou posséder une valeur préventive ou de diagnostic".

Deux points de détail doivent être signalés :

- Tous les dossiers de Visa doivent comporter les diverses séries d'essais indiquées ci-dessus, à l'exception de ceux qui concernent des préparations figurant à la Pharmacopée Française ou au Formulaire National, pour lesquels est seulement exigée l'expertise physicochimique, c'est-à-dire analytique.

La demande de Visa doit alors être présentée pour un médicament identique à celui du Codex ou du Formulaire National ; c'est-à-dire ayant exactement la même formule et la même forme pharmaceutique.

- Dans le cas où un médicament a obtenu un Visa en application de la nouvelle procédure, et qu'il fait l'objet d'une nouvelle demande de Visa, les documents techniques et notamment les rapports d'essais signés des Experts peuvent être ceux qui ont été fournis à l'appui de la première demande qui a conduit à l'octroi du Visa précédent.

III - LES CONDITIONS DE L'EXPERTISE.

En ce qui concerne l'expérimentation de la nouvelle formule médicamenteuse, c'est-à-dire en fait, en ce qui concerne le fonctionnement de l'expertise, quelques points importants doivent être soulignés :

a) - les fabricants doivent fournir aux Experts choisis par eux :

- le nom des autres Experts appelés à effectuer des essais sur le même produit,
- la formule du médicament à essayer,
- la nature des essais demandés,
- toutes les données dont ils disposent sur les propriétés soumises à vérification, notamment les références bibliographiques et les résultats des travaux déjà effectués sur les produits.

b) - Les fabricants doivent, en outre, fournir aux Experts cliniciens les rapports des Experts analystes et pharmacologues toxicologues, les cliniciens ayant la possibilité, s'ils s'estiment insuffisamment éclairés, de demander de nouveaux essais de Laboratoire.

c) - Le programme des essais qui indique leur durée probable doit être établi en accord entre l'Expert et le fabricant et tenir compte :

- de la nature du médicament,
- des connaissances scientifiques du moment,
- lorsqu'il en existe, des protocoles d'essais arrêtés par le Ministre de la Santé Publique après étude au sein des diverses sections d'Experts. Si l'Expert estime les protocoles inapplicables au cas envisagé, il doit le préciser dans son rapport en indiquant ses raisons

d) - Tous les produits remis aux Experts cliniciens (médicaments, objet de la demande de Visa ou produits pour essais comparatifs) doivent porter la mention "Produit réservé aux essais - Article L. 601 du Code de la Santé Publique-. Ils doivent également porter la référence des contrôles effectués par le fabricant sur chaque lot de fabrication. Le fabricant doit conserver des échantillons des lots remis aux Experts.

e) - Aucune publication relative à l'expérimentation d'un produit ne peut être effectué par l'Expert sans l'accord préalable du fabricant et réciproquement.

CHAPITRE IV

CONCLUSION DU TRAVAIL DES EXPERTS ET OCTROI DU VISA A LA SPECIALITE.

Les rapports des Experts dûment paraphés par leurs Auteurs et remis au fabricant entrent dans la composition du Dossier Technique de la Spécialité qui va être remis au Ministère.

A ce stade, une question se pose : qui jugera la valeur du travail du fabricant et des Experts agréés ? Voilà une question essentielle pour la sécurité thérapeutique du Médecin appelé à utiliser la Spécialité nouvelle.

La question a été réglée dans son détail par l'Instruction Ministérielle Générale du 9 Décembre 1960 sur l'octroi du Visa. Il faut souligner, dès l'entrée, que cette Instruction n'a pas de portée réglementaire au sens de l'Article L. 319 du Code Pénal. C'est cependant cette Instruction qui régleme précisément la nouvelle procédure du Visa et concrétise en quelque sorte le travail des Experts.

Cette instruction a été remarquablement étudiée par le Professeur CHEYMOL, le Docteur CELICE et Monsieur le Conseiller d'Etat VAILLE, Ancien Chef du Service Central de la Pharmacie, dans un numéro récent de la Revue "La Presse Médicale".

Si nous suivons la marche de l'autorisation, nous voyons que 7 stades successifs sont prévus.

A - Premier stade : dépôt de la demande de Visa.-

La demande de visa, adressée au Ministère de la Santé, est reçue au Bureau du Courrier du Ministère (c'est-à-dire Rue de Tilsitt), de là, elle va au Secrétariat du Chef du Service Central de la Pharmacie (Avenue de Lowendaël).

La demande de Visa est, d'après l'Instruction, adressée au Service Central de la Pharmacie dès sa réception. Elle doit être immédiatement transmise au Bureau des Relations Publiques qui se prononce sur sa recevabilité. Toute demande ne comportant pas l'intégralité des pièces énumérées aux Articles R. 5.118 et 5.121 du Code est déclarée irrecevable.

C'est donc là, la première étape d'examen du Dossier. Il n'est pas précisé que le fonctionnaire chargé de l'examen notifie par écrit un refus motivé des dossiers lorsqu'il aura lieu.

B - Deuxième stade : transmission au Bureau du Visa.-

Le Bureau des Relations Extérieures transmet le dossier qu'il estime en règle au Bureau du Visa qui procède à l'établissement d'une fiche de position et d'un dossier de présentation. En cas de produit chimique nouveau, il est précisé que la demande devra être complétée par une proposition de dénomination commune établie en triple exemplaires sur feuille simple, séparée et précisant : la dénomination spéciale, la dénomination scientifique, le cas échéant la formule développée, l'activité thérapeutique principale et les dénominations communes proposées. Il s'agit là d'une nouvelle obligation, imposée au fabricant et justifiée par l'intérêt pour la France d'aider l'O.M.S. dans la détermination des dénominations communes internationales.

C - Troisième stade : transmission au Rapporteur.-

Le Chef du Service Central de la Pharmacie ou le Sous-Directeur désigne "sans délai" un Rapporteur par voie de mention manuscrite sur le dossier de présentation.

La liste des Rapporteurs sera choisie par le Ministre sur proposition du Chef de Service, parmi les Pharmaciens Inspecteurs ou parmi des

Membres du personnel du Laboratoire National de la Santé Publique. L'Instruction ajoute qu'exceptionnellement, des Professeurs ou Maîtres de Conférences des Facultés ou Ecoles de Médecine et de Pharmacie" pourront être désignés. L'Instruction se termine pour le Chapitre I par : "le Chef du Service s'efforcera de spécialiser des Rapporteurs ou tout au moins de confier au même Rapporteur les produits similaires ou appartenant aux mêmes familles".

D - Quatrième Stade : Instruction de la demande par le Rapporteur.-

Le Rapporteur est en fait le pivot autour duquel tourne tout le contrôle du travail des Experts. Comme le soulignent Messieurs CELICE, CHEYMOL, VAILLE dans l'Article précité, il aura une charge accablante. Ses connaissances scientifiques devront être considérables s'il fait réellement tout ce que l'Instruction lui demande. En effet :

1° - Le Rapporteur devra s'assurer que les Experts signataires des essais les auront effectués dans les conditions prévues par le Décret du 12 Septembre 1960. Si on passe sur les difficultés d'interprétation de ce texte, on peut tout de même se demander comment le Rapporteur pourra de son Bureau s'assurer du respect des règles en question ? Lorsqu'un Expert ne suivra pas strictement un des "protocoles applicables aux essais des Médicaments" fixé par l'Arrêté du 6 Janvier 1961, le Rapporteur doit "rechercher les raisons avancées par les Experts".

2° - Le Rapporteur appréciera également le cas des "études manifestement insuffisantes" et la suite du chapitre II, paragraphe V de l'Instruction précise :

"Le Rapporteur doit ensuite rechercher s'il ressort des essais effectués et des conclusions de l'expertise que les conditions de fond posées par l'Article L. 601 sont remplies par le produit soumis à son examen. Sans qu'il soit possible de fixer, dans le cadre d'une instruction administrative, les règles d'une recherche qui relève du domaine scientifique et technique. L'attention des Rapporteurs est appelée :

a) - "Sur le caractère essentiel de la condition relative à la justification de l'innocuité : aucun doute raisonnable ne doit subsister sur ce point, compte tenu des constatations des Experts et surtout de leurs conclusions.

b) - "Sur la souplesse indispensable avec laquelle il convient d'entendre la notion d'intérêt thérapeutique, de manière à ne pas freiner tout progrès hors d'une impossible doctrine officielle ; il va de soi cependant que, conformément à la volonté du Législateur, les formules dépourvues de tout intérêt doivent être écartées. D'une manière très générale l'intérêt thérapeutique peut être considéré comme la qualité d'un médicament qui, sans représenter nécessairement un progrès thérapeutique général, peut permettre aux cliniciens dans certains cas d'espèce, d'améliorer l'évolution de la maladie ou posséder une valeur préventive ou de diagnostic.

c) - "Sur l'importance de l'examen du dossier relatif aux conditions de fabrication et de contrôle annoncées par le fabricant. Il y a là une disposition entièrement nouvelle dont sont attendues des garanties importantes pour la Santé Publique".

Dans cette recherche, un seul Rapporteur est donc chargé de vérifier et d'apprécier le travail d'au moins trois Experts agréés, et agréés pour une spécialisation poussée.

Quelles que soient la science et les connaissances du Pharmacien fonctionnaire chargé de ce contrôle, il y a là, il nous semble, une charge bien difficile à remplir pour lui.

Ce Rapporteur ne devra laisser subsister en lui "aucun doute raisonnable" sur l'innocuité de la Spécialité. Or, les constatations des Experts et leurs conclusions sur un nouveau vaccin, par exemple, pourront-elles vraiment ne laisser aucun doute sur l'innocuité de son emploi ?

Il faut souligner aussi que les termes "formule dépourvue de tout intérêt" sont bien vagues. Quelle sera l'attitude par exemple d'un Rapporteur devant une Spécialité Homéopathique, s'il ne croit pas à l'Homéopathie, ce qui est bien son droit. Il semble qu'il eut fallu adopter pour la définition de "l'intérêt thérapeutique" celle proposée par Monsieur REGAUDIE dans un rapport présenté à l'Assemblée Nationale dans sa Séance du 3 Juin 1958. Pour Monsieur REGAUDIE, en effet, dès qu'un Médicament a une action sur l'animal et que son innocuité a pu être contrôlée dans les conditions normales, il doit pouvoir recevoir le Visa. Le critère de l'expérimentation

sur l'animal aurait ainsi permis d'ôter tout caractère arbitraire aux décisions du Rapporteur.

E - Cinquième Stade : Examen du Rapport par le Chef de Service.- Le Rapporteur, ayant rédigé ses observations et mis sur pied un projet de décision ministérielle (paragraphe VI de l'Instruction), retransmet l'ensemble avec le Dossier au Chef du Service Central de la Pharmacie, qui, au vu du rapport, se prononce sur la suite à donner à la demande.

Son rôle est décisif : il peut décider seul du rejet du Visa (sauf pendant une période transitoire où le Cabinet du Ministre décidera). Par contre, "s'il estime qu'il y a lieu de prononcer une mesure d'instruction, il adresse des propositions en ce sens au Ministre". Si, également, il "estime qu'il y a lieu d'accorder le Visa, il saisit une Commission".

F - Sixième stade : Examen par une Commission.-

En effet, nous lisons au paragraphe XI de l'Instruction : "Aucun visa ne sera accordé sans que l'affaire ait été examinée par une Commission placée sous la présidence du Chef de Service et ainsi composée :

- Trois collaborateurs du Chef du Service Central de la Pharmacie désignée par le Chef du Service.

- Le Directeur Général du Laboratoire National de la Santé ou un technicien désigné par lui.

- Un médecin choisi par le Directeur Général de la Santé parmi ses collaborateurs.

En outre, le Ministre se réserve de déléguer un membre de son cabinet ou toute autre personne compétente choisie par lui".

Les avis de cette Commission ne lient pas le Ministre.

G - Septième stade : La décision du Ministre.-

Finalement c'est le Ministre qui décide de l'octroi du Visa : "le Ministre statue au vu de l'avis du Chef de Service. Sa décision est notifiée sans délai au fabricant, et en cas d'octroi, publiée au Journal Officiel". Donc, les fonctionnaires du Service Central de la Pharmacie n'interviennent pas pour la décision d'octroi du visa. Ils font l'enquête préalable, jugent le Dossier, mais c'est le Ministre qui décide en dernier ressort. Il est d'ailleurs vraisemblable que le Ministre délèguera ses pouvoirs en la matière à un Membre de son Cabinet.

C'est d'ailleurs dans cette décision que le Ministre fera application du septième paragraphe de l'Article L. 605 du Code de la Santé qui dispose que des restrictions peuvent être apportées, dans l'intérêt de la Santé Publique, à la délivrance de certains médicaments. Le Ministre décidera donc que telle spécialité ne peut être l'objet d'une délivrance que sous certaines "restrictions". La délivrance sur Ordonnance magistrale de ces produits spécialisés étant pratiquement irréalisable, il y a là en fait une certaine atteinte à la liberté de prescription du Médecin qui ne pourra pas utiliser le médicament en cause dans tous les cas où il le jugera utile.

Une fois obtenue la décision du Ministre, en possession de son Visa, le Fabricant n'aura pas encore la possibilité de fabriquer et de débiter au public sa Spécialité. Il lui faudra au préalable obtenir l'autorisation de débit prévue par le Décret du 5 Avril 1960 (Article R. 5.129 et suivants). Cette Autorisation est accordée par le Ministre de la Santé Publique après constatation par les Services de l'Inspection de la Pharmacie que les conditions de fabrication et les procédés de contrôle inscrits au Dossier du Visa de la Spécialité sont bien respectés par le Fabricant.

Enfin, le dit Fabricant devra pour obtenir le remboursement par la Sécurité Sociale de sa Spécialité, respecter les dispositions du Décret du 9 Avril 1959 modifiant les conditions de remboursement des médicaments aux Assurés Sociaux. Le remboursement de certaines spécialités Pharmaceutiques est refusé aux Assurés Sociaux lorsqu'elles contiennent "des médicaments non indispensables à une thérapeutique efficace" (art. 2, 1er)..

ou encore "des médicaments dont les formes, dosages ou présentations ne sont pas justifiées par les nécessités de l'application thérapeutique" (art. 3,7°). Ces appréciations thérapeutiques seront le fait, au lieu et place de l'ancien Comité technique, d'une autre Commission (art. 4) composée... de quatre Médecins ou Pharmaciens désignés par des organismes professionnels..., de quatre représentants du Ministère du Travail et de **trois** représentants du Ministère de la Santé. Là encore, nouveau critère de la qualité du travail réalisé par les Experts et plus particulièrement les Experts cliniciens.

CHAPITRE V

DE L'AVIS DE L'ORDRE NATIONAL DES MEDECINS

ET DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE SUR LES EXPERTS ET LES EXPERTISES

Le 13 Janvier 1960, Monsieur le Professeur VIDAL présentait à la première section du Conseil National de l'Ordre des Médecins, un rapport concernant les "dispositions législatives nouvelles (Décret du 12.9.60) concernant les essais des nouveaux médicaments, au regard de la déontologie". De ce rapport, nous citerons certains passages essentiels visant à apporter une critique rationnelle de l'oeuvre du Législateur :

"Devant une Commission réunie à cet effet le 10 Novembre 1960, le Professeur JUSTIN-BESANCON a fait un exposé sur les conditions dans lesquelles s'effectue le contrôle des nouveaux médicaments.

Il a rappelé qu'avant 1940 il n'existait aucun organisme chargé de ce contrôle, ajoutant que cette carence n'avait peut-être pas d'inconvénients parce qu'il y avait alors fort peu de spécialités nouvelles et que nombreuses étaient encore les préparations magistrales....

C'est seulement le 11 Septembre 1941 que furent édictées des mesures législatives établissant un visa de garantie pour les médicaments.

La législation fut modifiée et complétée par la Loi du 22 Mai 1946, et en 1948 fut créée une Commission Ministérielle chargée de désigner des

Experts habilités à vérifier l'intérêt thérapeutique des médications nouvelles.

Cette commission ne se contenta pas de remplir la mission qui lui était confiée, mais elle s'efforça de dégager les règles déontologiques qui devaient s'appliquer dans ce domaine.

Le 1er Octobre 1953 fut instituée la "Commission des Essais Pharmacologiques et toxicologiques et de Vérification de l'intérêt thérapeutique des médicaments", plus communément désignée sous l'appellation abrégée : "Commission des Essais".

C'est essentiellement cette Commission des Essais qui a élaboré la doctrine déontologique actuellement en vigueur. Elle a établi qu'un essai ne pouvait être fait que dans l'intérêt individuel et collectif des malades. Il en résulte que lorsqu'elle est sollicitée, la Commission ne se considère pas comme tenue de faire obligatoirement procéder aux essais demandés : elle peut désigner ou refuser de désigner des Experts, en ne prenant en considération que l'intérêt de la Santé Publique.

Cette conception implique que non seulement ce n'est pas le fabricant qui choisit l'Expert, mais encore que la demande d'expertise sera ou non agréée par la Commission des Essais qui est appelée à en décider. Le malade ne risque, par conséquent, en aucun cas, d'être considéré comme un sujet d'expérience. Il va sans dire que la Commission n'a jamais confié aux Experts cliniciens, pour en apprécier les effets, que des produits déjà dûment vérifiés par des pharmacologues.

Elle établissait, en outre, le plan scientifique de l'expertise tel qu'il était proposé à ceux qui devaient la conduire.

Il convient d'ajouter que c'est la Commission qui fixait elle-même les honoraires d'expertise et qui les faisait verser par une Caisse Autonome.

En dernier lieu, le résultat de l'expertise était examiné par la Commission, non pas pour émettre un jugement de valeur, mais simplement pour s'assurer que les conditions qui avaient été imposées à l'expert avaient bien été respectées.

Le jugement de valeur était porté par le Comité qui siège au Ministère de la Santé Publique, si bien que les conclusions de la Commission étaient finalement examinées par un Comité Technique.

Ce système avait l'avantage d'assurer :

- l'indépendance de l'Expert à l'égard du Fabricant,
- la limitation de sa responsabilité, car celle-ci n'était qu'administrative et non pas pénale,
- enfin la sécurité des malades.

Si nous parlons au passé de cette organisation, c'est qu'elle est maintenant complètement transformée par le Décret du 12 Septembre 1960 qui est un décret d'application de l'Ordonnance du 4 Février 1959...

... La réglementation actuellement prévue confie au fabricant lui-même le soin de constituer un dossier de Visa sous sa propre responsabilité. Ce dossier comprend deux catégories d'essais : des essais pharmacologiques et toxicologiques d'une part, des essais cliniques d'autre part. Les uns et les autres sont confiés à des "Conseillers" choisis par le Fabricant sur une liste établie par le Ministère de la Santé Publique. Les honoraires de l'expertise sont discutés avec le fabricant et directement versés par lui à l'expert. Le mode de désignation et de rémunération de l'Expert ne lui assure pas la même indépendance que dans le système précédent.

Il n'est pas impossible, en outre, que l'Expert qui aura été choisi fasse partie du personnel de la firme pharmaceutique qui demande l'essai, éventualité dans laquelle l'indépendance de l'Expert devient plus aléatoire encore.

Préalablement à l'expérimentation clinique, l'Expert clinicien est bien mis en possession des rapports sur les essais de toxicité et sur les essais biologiques faits par les Experts analystes, mais il n'est pas toujours facile à un clinicien d'en apprécier la portée ; livré à lui-même, il se trouve dans une insécurité qu'il ne connaissait pas précédemment.

Par ailleurs, il encourt désormais une responsabilité civile et pénale. Quand on connaît les effets quelquefois très tardifs dans leur nocivité de certains médicaments, on ne peut que redouter les conséquences d'une telle situation pour l'Expert.

Il est indispensable de faire connaître à ceux qui seront appelés à remplir cette mission les dangers auxquels ils se trouvent maintenant exposés.

Du point de vue de la déontologie médicale, il faut souligner que l'Expert va se trouver sollicité d'intervenir non plus exclusivement dans l'intérêt des malades, mais dans l'intérêt et à la demande du fabricant, puisqu'on a supprimé la Commission des Essais qui, interposée entre le fabricant et l'Expert, vérifiait les demandes pour ne retenir que celles qui lui paraissaient valables.

Le nouveau système établi par les dernières dispositions législatives s'inspire indiscutablement du souci de décharger les Pouvoirs publics de toute responsabilité dans ce domaine où les difficultés sont nombreuses et graves ; mais, s'agissant de la Santé Publique, on conçoit mal ce déplacement de la responsabilité.

Le système qui vient d'être instauré a pour résultat indiscutable :

- de ne pas assurer la totale indépendance de l'Expert,
- de le charger d'une responsabilité singulièrement alourdie,
- enfin et surtout de ne pas garantir la sécurité des malades".

Ce rapport reste tout-à-fait dans la ligne de la mission qui a été confiée à l'Ordre des Médecins et qui est de régir les intérêts moraux de notre Profession. En effet, il fait état des préoccupations que lui cause la procédure fixée pour les essais de médicaments spécialisés, dont il redoute les répercussions déontologiques, morales et juridiques.

Ce rapport fut transmis à l'Académie Nationale de Médecine pour demande d'Avis. Le regretté Professeur LOEPER, Président de la "Commission des Essais des médicaments" de l'ancienne Législation, Président de la Commission de Thérapeutique de l'Académie, le déposait sur le Bureau de cet Organisme dans sa séance du 28 Février 1961. Le Professeur LOEPER assorti ce dépôt d'un commentaire mettant en évidence la qualité des travaux effectués par l'ancienne Commission des Essais : "La réglementation actuelle surprime, en effet, l'ancienne Commission des Essais ; il n'y a qu'à s'incliner. Mais elle ne tient pas compte des principes qui l'ont toujours guidée et qui sont avant tout inspirés par l'effet thérapeutique d'un médicament et son innocuité. Et de cela, on peut discuter.

Je me permets de rappeler à l'Académie, qui a, pendant plusieurs années, prêté gracieusement ses salles et même ses locaux à nos délibérations, quels furent l'optique de la Commission, son fonctionnement, et aussi son travail et je puis dire : son efficacité.

Quand un fabricant désirait une expertise, il demandait à la Commission de lui proposer un Expert. S'il ne choisissait pas son Expert (ce qui évitait à notre sens toute partialité et tout froissement), il pouvait le refuser et en demander un autre. Quand le contrat était établi, nature et nombre d'expériences, chimiques, pharmacodynamiques, cliniques (celles-ci ne venant qu'après les deux autres) et aussi durée probable du Rapport, date de sa remise et frais totaux, ce contrat était enregistré et la Commission veillait à son exécution stricte et dans les délais fixés.

Elle vérifiait la conformité, la valeur du travail, mais elle ne se prononçait pas sur des conclusions que devait seul apprécier le Comité Technique des Spécialités.

Le règlement de l'expertise était effectué par une Caisse autonome qui prélevait un léger pourcentage pour acquitter les seuls frais de banque, de poste et de secrétariat. Je dis bien les seuls, car il est à peine besoin de dire que les Membres de la Commission des Essais, organe officiel, faisaient leur travail de façon absolument bénévole et désintéressée.

Le reliquat de la dernière année fut remis intégralement à l'Académie de Médecine et à l'Académie de Pharmacie pour créer six prix destinés à des travailleurs distingués.

Une lettre officielle a qualifié "d'ambigu" le fonctionnement de cette Commission. Ce terme d'ambigu, lui-même, a choqué quelques-uns. Il soulignait simplement, je pense, la double appartenance officielle et privée de la Commission et de la Caisse.

Dans les sept années de son fonctionnement, la Commission des Essais a reçu 1.100 projets d'études, 1.167 rapports et publié 6 protocoles d'essais particulièrement délicats.

La plupart de ces Rapports étaient rédigés par des hommes éminents, spécialistes, Chefs de service importants et pourvus de Laboratoires ou d'appareils ou de techniques modernes donnant par conséquent toute garantie. Ce sont des modèles de science, de conscience et d'impartialité. Chacun peut les consulter d'ailleurs, puisque sans objection du Service Central de la Pharmacie, qui en fut prévenu, ils sont soigneusement conservés par la Bibliothèque de l'Académie.

De tout ce travail, à la veille de sa disparition, Monsieur le Ministre de la Santé Publique a bien voulu reconnaître l'efficacité et le désintéressement et a conservé d'ailleurs, sur les textes parus, la très grande majorité des Experts qu'elle employait.

On comprend que :

Le Conseil de l'Ordre National, qui approuvait les méthodes de notre Commission, craint aujourd'hui que les décrets nouveaux ne répondent qu'imparfaitement aux impératifs qui nous avaient guidés.

Il redoute que l'indépendance et l'impartialité des Experts ne soient plus, autant que jamais, strictement respectées et que des collusions involontaires et des surenchères soient possibles.

Il pense que la responsabilité de l'Expert (qui d'ailleurs choisi par le fabricant mérite difficilement ce nom), ne soit singulièrement alourdie.

Il s'étonne enfin, que ne soient pas mis au premier plan, l'intérêt thérapeutique et la sécurité du malade. Il semble admettre difficilement cette subordination du thérapeute et du Médecin à la recherche, sinon à la spécialité et il paraît souhaiter une association plus intime et à part plus égale" .

Au cours de la même séance le Professeur LEPINE appuya les commentaires du Professeur LOEPER par la remarque suivante sur le choix des trois Experts : "La nouvelle réglementation a introduit un certain nombre d'innovations surprenantes. C'est aujourd'hui le fabricant d'un produit nouveau, un vaccin par exemple, qui a le choix de trois Experts, dont il fixe lui-même la rémunération ; si les trois Experts donnent un avis favorable, le produit expérimenté reçoit l'agrément du Ministère dans un délai de six semaines. Il n'est donc plus question ni de l'avis de l'Académie de Médecine, qui n'est pas consultée, ni de la défunte Commission des vaccins et sérums, qui n'a pas à se prononcer. L'introduction de produits nouveaux en thérapeutique échappe donc complètement aux Corps compétents permanents".

Cette remarque, le Professeur LEPINE devait la reprendre et développer ses observations dans une interview accordée par lui au Journal "La Vie des Métiers" et parue dans ladite publication, en Avril 1961, dans un numéro réservé au Corps Pharmaceutique. Les termes de la déclaration du Professeur LEPINE sont extrêmement nets et mettent bien en valeur l'objet

des préoccupations de l'ordre et de l'Académie. Nous citons : "Lorsqu'on lit le texte des dispositions prises par la nouvelle Législation, on est frappé par deux faits, à mon sens, essentiels.

D'une part, la confiance totale faite à trois Experts choisis par le fabricant, et en conséquence la responsabilité exclusive dont on les accable.

D'autre part, la suppression de la Commission des Essais, qui limite le rôle du Ministère à un simple travail administratif d'enregistrement sur la foi des trois rapports favorables.

Sur le premier point, il ne s'agit pas d'engager une polémique ad hominem. Certes la grande, l'immense majorité des Experts présente des garanties indiscutables de compétence et d'intégrité, encore que les premières listes dont j'ai eu l'occasion de prendre connaissance comportent des noms, peut-être pas très "représentatifs". Mais ce qui me semble grave, c'est que le Ministère ait accepté d'y faire figurer des personnalités qui occupent des postes de Conseillers techniques dans les Laboratoires, alors que ce sont les fabricants qui choisissent leurs Experts. On m'accusera peut-être de faire du mauvais esprit, mais je persiste à penser, qu'en agissant ainsi, on risque fort de tenter le diable. De plus une telle expertise est inutile si celui qui juge le produit est celui-là même qui en a dirigé la fabrication.

Enfin, la répartition du travail d'expertise entre trois spécialités, toxicologue, analyste, clinicien, n'ayant à se prononcer que sur un aspect limité, entraînera certainement une dangereuse division et donnera au résultat définitif un aspect fragmentaire et peu significatif.

Or la suppression de la commission des essais et le propos délibéré du Ministère, de se retirer sur l'Aventin, rendent impossibles toute synthèse finale, tout jugement d'ensemble.

Ce qui revient à dire que désormais un dossier de demande de Visa ne sera plus jamais discuté.

Et j'ai la faiblesse de penser que cela est préoccupant".

Les préoccupations de l'Académie en la matière s'exprimaient déjà dans le vœu formulé par le Professeur LOEPER au nom de la Commission de Thérapeutique dans la séance du 15 mars 1960. "Tout essai de médicament doit avant tout être fait dans l'intérêt collectif et individuel des malades.

En conséquence, les essais prévus dans l'Ordonnance sus-visée (Ordonnance de Février 1959) méritent d'être soumis à l'appréciation d'une Commission Ministérielle de Thérapeutique se prononçant à bulletins secrets et à la majorité :

- 1° - sur l'acceptation de chaque Expert.
- 2° - sur l'agrément de son programme d'essais.
- 3° - sur le rapport d'expertise et ses conclusions".

Ce vœu fut adopté à l'unanimité par l'Académie. Ce haut Organisme témoignait ainsi du souci de protection de la Santé Publique qui fut toujours le sien.

CHAPITRE VI

LETTRE DE MONSIEUR LE MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE.

En date du 8 Mars 1961, Monsieur le Ministre de la Santé Publique et de la Population adressait à l'Académie Nationale de Médecine une lettre tendant à répondre aux différentes critiques formulées par ce haut Organisme. Il convient toutefois de noter que le Ministre avait eu connaissance de ces critiques non par communication directe de l'Académie, mais bien par de simples échos de presse, ayant notablement déformé le vœu formulé par l'Académie.

Les termes de cette lettre sont nets : "j'ai appris, déclare le Ministre, par la presse que l'Académie Nationale de Médecine se préoccupe, à la suite d'une communication de deux de ses membres, de la nouvelle réglementation régissant l'octroi du visa aux spécialités pharmaceutiques...

... Il semble que les principales critiques aient porté sur les points suivants :

- "n'importe qui peut fabriquer un médicament"
- suppression de la Commission des Essais.
- Condition du choix des Experts.
- n'importe quel médicament peut être mis sur le marché.
- l'administration obéit à des soucis purement économiques".

De cette lettre, il est possible d'extraire deux passages où le Ministre envisage plus précisément le fonctionnement de l'expertise et les objections faites à la nouvelle procédure. Il écrit, en particulier : "les auteurs des communications semblent raisonner comme si l'intervention de la Commission des médicaments créés par l'article R. 5.119 ancien du Code de la Santé Publique, était obligatoire dans tous les cas. Il n'en n'est rien ; c'était une pure faculté offerte au fabricant et si, en fait, la Commission intervenait pour la majorité des médicaments considérés comme "nouveaux", une partie non négligeable lui échappait, ainsi que les dossiers présentés comme "modifications de formule ancienne" (et qui auraient parfois mérité, comme l'expérience l'a montré, une étude particulièrement attentive).

En fait, la Commission des Essais jouait un triple rôle :

- a) - elle opérait une sélection des Experts.
- b) - Elle réalisait, par l'étude de méthodes générales et de directives d'ensemble une certaine coordination des travaux d'expertise.
- c) - elle servait d'intermédiaire financier entre le fabricant et l'expert désigné par elle et percevait à cette occasion une rémunération.

Ce troisième aspect des activités de la Commission était contestable sur le plan des réglementations administratives et financières ; il a disparu dans le nouveau régime. Mais les deux premières fonctions, qui étaient extrêmement utiles, sont toujours assurées ; bien plus, on peut dire que la nouvelle réglementation systématise le travail de l'ancienne Commission et rend obligatoire dans tous les cas ce qui n'était que facultatif. C'est ainsi que les Experts doivent être obligatoirement choisis sur des listes limitatives établies par une Commission instituée par l'Article R. 5.122 nouveau du Code de la Santé. Autrefois, le fabricant qui ne s'adressait pas à la Commission des Essais (et il était libre de ne pas le faire) pouvait fournir des expertises de n'importe quelle origine ; il est vrai que le Comité Technique des Spécialités se prononçait sur leur valeur et rejetait les plus contestables, mais au prix d'une perte de temps très regrettable. Dans l'avenir, les Experts auront été sélectionnés par avance. De

même les nouveaux textes prévoient l'élaboration par des bureaux permanents d'étude émanant des Experts agréés de "protocoles" d'essais qui se situent dans la ligne des travaux de l'ancienne Commission, mais qui acquièrent maintenant une valeur officielle, l'expert ne pouvant s'en écarter que s'il le justifie spécialement.

Bien loin d'avoir négligé la garantie certaine qui résultait de l'intervention de la Commission des Essais, les nouveaux textes la systématisent donc, sous une forme différente, mais plus efficace.

Le choix des experts aurait fait l'objet de vives critiques. Soulignant à juste titre que leurs rapports constituent la cheville ouvrière du nouveau système, les auteurs des communications semblent craindre un trop grand libéralisme dans leur désignation, allant jusqu'à souligner le risque d'une certaine complaisance frauduleuse de l'expert pour telle ou telle fabrication. Je suis extrêmement surpris de ces appréhensions. Est-il besoin de rappeler que les listes d'Experts ont été établies par une Commission présidée par un ancien Président de l'Académie de Médecine et composée de personnalités éminentes et incontestables ? Les travaux de cette Commission ont abouti à une sélection extrêmement sévère. Les critères adoptés ont été particulièrement rigides et je ne crois pas qu'on puisse, dans les listes publiées dans les derniers mois de 1960 et qui vont être définitivement complétées dans les prochains jours, relever un seul nom qui ne soit pas celui d'un savant à l'honorabilité et à la compétence incontestables.

On fait grand cas de la présence sur ces listes de quelques experts attachés à des Laboratoires Pharmaceutiques, comme conseillers techniques par exemple. La Commission s'est effectivement interrogée à leur sujet ; mais elle a, en définitive admis, avec mon entière approbation, qu'à condition d'être particulièrement exigeant sur les titres et travaux scientifiques, on ne pouvait pas éliminer pour ce seul motif, des personnalités dont la compétence pour tel ou tel domaine est parfois mondialement reconnue. Les exemples sont d'ailleurs peu nombreux et je ne crois pas qu'aucun nom ait été contesté ou puisse l'être.

Au demeurant, le rôle de l'Expert n'est pas de prendre une position pour ou contre l'octroi du Visa, mais de décrire exactement les essais auxquels il s'est livré, d'en fournir les résultats et d'en tirer les conclusions objectives. Craint-on sérieusement que les personnes sélectionnées comme il vient d'être dit, se laissent aller à falsifier les résultats d'une expérience ou à décrire des essais qu'elles n'auraient pas faits ?".

Le Ministre ajoute : "telles sont les principales remarques que m'ont inspiré les débats de l'Académie dont la presse s'est fait l'écho. Je vous serais obligé de les faire connaître à la savante assemblée et, en particulier, à sa Commission de Thérapeutique".

Si nous reprenons, pour les étudier, les deux points du rapport cités ci-dessus, nous voyons que pour le Ministre, la suppression de la Commission des Essais des médicaments était chose souhaitable. Le rôle de cette Commission serait en effet pleinement rempli par le Collège d'Experts. Bien plus, avantage de la nouvelle Législation, l'Expert, de facultatif, devient obligatoire. Il est indispensable de le choisir sur les listes agréées. La sélection qui était assurée par l'Ancien Comité Technique des Spécialités après réalisation des essais, est remplacé dans la nouvelle Législation par une sélection à priori, ce qui devrait accélérer, aux dires du Ministre, la procédure et réduire ainsi à néant les reproches formulés par les fabricants contre l'ancienne Législation, trop lente à leur gré.

Le Ministre répond ensuite aux critiques formulées par le Conseil National de l'Ordre et l'Académie de Médecine contre la procédure du choix des Experts. Pour lui, la Commission de Sélection est fort compétente pour éliminer toutes les candidatures dont l'honorabilité ou la compétence seraient contestables. Quant à la possibilité d'Experts attachés à des Laboratoires Pharmaceutiques, d'une part, elle serait rare, et d'autre part, les titres des personnalités appelées seraient tout-à-fait incontestables. Il n'y aurait donc là aucune raison de s'émouvoir.

CHAPITRE VII

DES REMARQUES APPELEES PAR LES TEXTES CITES ET ETUDIES

Les textes ayant été étudiés qui déterminent le recrutement des Experts en matière pharmaceutique, le fonctionnement de l'Expertise, compte tenu des avis formulés par l'Ordre National des Médecins et l'Académie Nationale de Médecine, ainsi que de la réponse faite par Monsieur le Ministre de la Santé Publique aux principales objections, il nous est d'ores et déjà possible de formuler certaines remarques concernant la Législation actuellement en vigueur en matière d'Expertise pharmaceutique.

A - SUR L'USAGE DES MOTS "EXPERT" ET "EXPERTISE" EN MATIERE PHARMACEUTIQUE.

Dans le domaine du droit, l'Expert est un technicien chargé par le juge d'apurer un fait litigieux, notamment par exemple, en matière civile, d'estimer l'étendue d'un dommage, son quantum et sa cause. L'Expertise est la procédure qui consiste à charger des personnes idoines et capables de faire, en vue de la solution d'un procès, des constatations qui exigent des connaissances spéciales et de communiquer au Tribunal le résultat de leur examen.

Il existe des Experts en Droit Civil. Les règles de leur recrutement et du fonctionnement de l'Expertise sont fixées très précisément au Code de Procédure Civile par les Articles 302 et suivants. Nous rappellerons qu'aux termes de l'Article 302 : "l'Expertise est ordonnée par un jugement

qui énoncera d'une manière précise la mission d'Experts. Celle-ci ne pourra porter que sur des questions purement techniques".

L'Article 304 dispose : "l'Expert, sauf accord des parties, ne pourra donner son avis que sur les points qui lui sont expressément soumis par le jugement, lequel impartira obligatoirement à l'Expert un délai pour le dépôt de son rapport. A l'article 305, nous trouvons qu'"il ne sera commis qu'un seul Expert, à moins que le Tribunal n'estime nécessaire d'en désigner trois". A l'article 306, nous relevons encore "le choix des Experts.... appartiendra au Tribunal".

Nous voyons donc qu'en matière civile, la désignation des Experts, le fonctionnement de l'Expertise sont soigneusement précisés par les textes légaux. Rien n'est laissé au hasard. Que n'en est-il de même en matière pharmaceutique ?

Nous trouvons aussi des Experts dans le domaine de la procédure Pénale. Seuls, en effet, des Experts peuvent dans certains cas, faire des constatations qu'une autre personne ne remarquerait pas, et surtout déterminer exactement quelles conséquences on doit en tirer. C'est pourquoi la loi a prévu très largement la possibilité de recourir aux conseils de techniciens compétents.

C'est ainsi que lors de l'enquête menée à l'occasion d'un crime ou d'un délit flagrant, la loi autorise le procureur de la République ou les officiers de police judiciaire à se faire assister de personnes capables d'apprécier certaines constatations, comme la nature des circonstances du décès lorsqu'un cadavre est trouvé sur les lieux. De même, l'article 60 permet aux officiers de police judiciaire qui enquêtent à l'occasion d'une infraction flagrante de recourir à l'aide de n'importe quel technicien : "S'il y a lieu de procéder à des constatations qui ne peuvent être différées, l'officier de police judiciaire a recours à toutes personnes qualifiées".

"Les personnes ainsi appelées, ajoute le texte, prêtent, par écrit, serment de donner leur avis en leur honneur et conscience". C'est exactement la formule du serment des Experts.

Ces personnes ainsi requises, soit par la police, soit ultérieurement par le juge d'instruction, sont tenues en principe de déférer à cette réquisition et d'accepter la mission qui leur est confiée.

S'agissant d'un Expert que le juge d'instruction a désigné, il lui transmettra les pièces à conviction qu'il lui demande d'examiner.

La juridiction de jugement, elle-même, peut recourir aux services d'experts (art. 156 du Code de Procédure Pénale, d'une façon générale, et 434, lorsqu'il s'agit du Tribunal correctionnel).

On recourt aujourd'hui très fréquemment aux Experts et dans des domaines très variés, pour examiner la victime ou le prévenu du point de vue médical, pour examiner des armes, des projectiles, une comptabilité, des écritures et documents divers, pour aider à résoudre des problèmes chimiques ou toxicologiques, examiner des traces de sang, de boue, des taches suspectes, des tissus, etc... Dans tous les domaines il y a la possibilité d'avoir recours à des Experts qui pourront faire des constatations que des profanes ne pourraient pas faire et en tirer les conséquences qu'elles comportent.

On recourt également aux experts, à propos de l'information sur la personne, pour connaître l'état mental du prévenu, savoir s'il était en état de démente, connaître son état psychologique et les divers aspects de sa personnalité.

Le recours aux experts, avec les diverses conséquences qui pourront s'en déduire, est si important qu'il s'agit là d'une mesure que toutes les parties en cause peuvent toujours demander et que, bien entendu, les magistrats, juge d'instruction ou magistrats de jugement, peuvent toujours ordonner d'office. Il est même curieux de constater qu'au stade de l'instruction, la partie poursuivie qui ne peut pas demander que tel ou tel acte d'instruction soit fait ni exiger qu'une réponse soit donnée à sa demande, peut cependant demander une expertise de n'importe quel ordre et le juge ne peut la refuser que par une ordonnance motivée qui est susceptible d'appel ; il en est de même pour la partie civile.

Ces personnes ainsi requises, soit par la police, soit ultérieurement par le juge d'instruction, sont tenues en principe de déférer à cette réquisition et d'accepter la mission qui leur est confiée.

S'agissant d'un Expert que le juge d'instruction a désigné, il lui transmettra les pièces à conviction qu'il lui demande d'examiner.

La juridiction de jugement, elle-même, peut recourir aux services d'experts (art. 156 du Code de Procédure Pénale, d'une façon générale, et 434, lorsqu'il s'agit du Tribunal correctionnel).

On recourt aujourd'hui très fréquemment aux Experts et dans des domaines très variés, pour examiner la victime ou le prévenu du point de vue médical, pour examiner des armes, des projectiles, une comptabilité, des écritures et documents divers, pour aider à résoudre des problèmes chimiques ou toxicologiques, examiner des traces de sang, de boue, des taches suspectes, des tissus, etc... Dans tous les domaines il y a la possibilité d'avoir recours à des Experts qui pourront faire des constatations que des profanes ne pourraient pas faire et en tirer les conséquences qu'elles comportent.

On recourt également aux experts, à propos de l'information sur la personne, pour connaître l'état mental du prévenu, savoir s'il était en état de démence, connaître son état psychologique et les divers aspects de sa personnalité.

Le recours aux experts, avec les diverses conséquences qui pourront s'en déduire, est si important qu'il s'agit là d'une mesure que toutes les parties en cause peuvent toujours demander et que, bien entendu, les magistrats, juge d'instruction ou magistrats de jugement, peuvent toujours ordonner d'office. Il est même curieux de constater qu'au stade de l'instruction, la partie poursuivie qui ne peut pas demander que tel ou tel acte d'instruction soit fait ni exiger qu'une réponse soit donnée à sa demande, peut cependant demander une expertise de n'importe quel ordre et le juge ne peut la refuser que par une ordonnance motivée qui est susceptible d'appel ; il en est de même pour la partie civile.

La valeur que l'on peut ainsi attacher aux constatations faites par les experts provient surtout de la compétence de l'expert que l'on a choisi. C'est pourquoi la loi désire que, sauf dans les cas d'urgence, par exemple pour l'enquête en cas d'infraction flagrante, l'expert soit choisi sur des listes officielles prévues dans l'article 157. D'autre part, l'Expert prête serment, ce qui donne une garantie supplémentaire de confiance en ses conclusions. S'il est nommé par le juge d'instruction, il prête serment d'accomplir sa mission, de faire rapport et de donner son avis en son honneur et conscience. Il en est de même lorsque l'Expert est entendu à l'audience (autrefois il prêtait le même serment que les témoins).

L'Expert, d'autre part, et ceci permet aussi d'accorder une certaine confiance à ses conclusions, travaille sous le contrôle du juge et sous sa direction (art. 156 et s. C.P.P.). Le juge est tenu au courant de la marche de l'expertise ; il peut diriger l'Expert, lui poser des questions particulières, lui demander d'examiner de préférence tel ou tel point, car il est possible que les opérations de l'expertise amènent le juge à modifier l'orientation de son enquête.

Néanmoins, le rapport de l'Expert par lequel il répond à la mission qui lui a été assignée, ne lie pas le juge ; en aucun cas, et si formelle que soient ses conclusions, le juge n'est lié par l'avis de l'Expert, mais il ne suit pas cet avis, il lui faut fonder sa décision sur d'autres éléments de conviction, expliquer les raisons pour lesquelles il pense que l'avis de l'Expert n'était pas déterminant.

L'Expert, au sens juridique du terme, est donc une personnalité désignée par le Tribunal en raison de ses qualités techniques. Les délais dans lesquels il doit faire son travail, les modalités qu'il doit appliquer, les honoraires qu'il doit percevoir, sont fixés par le Tribunal qui le commet.

Il n'en est pas du tout de même en matière de Législation Pharmaceutique. C'est le fabricant lui-même qui choisit son Expert. Les honoraires sont librement discutés entre fabricant et Expert, ce qui donne au premier des moyens de pression incontestables. Aucun terme n'est imparti au travail

de l'Expert. En l'absence des protocoles prévus par la Loi, aucune modalité précise ne lui est fixée. Le terme d'Expert adopté par le Législateur en **Droit** Pharmaceutique nous paraît donc impropre, au sens juridique du terme. Il conviendrait, à notre avis, d'en choisir un autre.

B - SUR LE FONCTIONNEMENT DE L'EXPERTISE.

Nous inspirant de l'étude de Monsieur le Professeur CHEYMOL, du Docteur CELICE et de Monsieur le Conseiller VAILLE, étude déjà précitée, nous croyons devoir attirer l'attention sur quelques points particuliers marquant le fonctionnement de l'Expertise tel qu'il est prévu dans les différents textes rapportés.

1° - La Spécialisation des Experts agréés -

Le nouvel article R. 5.120 (2) prévoit que les "Experts figurant sur les listes prévues à l'Article L. 605 (2°) du Code de la Santé Publique, ne peuvent effectuer des expérimentations que dans l'une des trois disciplines pour lesquelles ils ont été agréés... ; quant aux Experts cliniciens, ils ne peuvent effectuer des expérimentations que dans les spécialisations à raison desquelles ils sont agréés par le Ministre". Comme le soulignent Messieurs CELICE, CHEYMOL et VAILLE : "la nouvelle réglementation tend à diviser le corps humain en compartiments et permet de ne pas étudier les réactions secondaires sur les organes ne faisant pas l'objet de la spécialisation de l'Expert clinicien". Cela est d'autant plus grave que le texte du Décret du 12 Septembre 1960 est de : "Droit étroit", d'application stricte, puisque, conformément à l'Ordonnance du 4 Février 1959, l'Article L. 518 du Code de la Santé Publique est complété comme suit : "Sont punis d'une même peine les infractions aux dispositions des Décrets en Conseil d'Etat prévus aux Articles L. 600 et 605". Il n'est donc absolument pas question d'essayer de tourner les dispositions du Décret du 12 Septembre 1960 et le Juge sera chargé d'en surveiller l'application stricte.

C'est ainsi qu'un neuropsychiatre expérimentant par exemple un de ces médicaments dits "tranquillisants" n'aura pas à connaître des réactions digestives, rénales ou endocriniennes du médicament essayé, les appareils

organiques lésés échappant à sa spécialité. Un gastro-entérologue ne pourra expérimenter que des médicaments destinés à traiter les troubles gastro-intestinaux. Ce gastro-entérologue n'aura pas le droit d'essayer chez un malade un médicament destiné au traitement des coliques néphrétiques.

2°) - Les données techniques mises à la disposition des Experts.-

L'Article R. 5.120-4 nouveau prévoit que les fabricants doivent fournir aux Experts choisis par eux des "précisions" concernant :

- a) - la formule intégrale des médicaments à essayer ;
- b) - la nature des essais demandés ;
- c) - toutes les données dont ils disposent sur les propriétés soumises à vérification, notamment les références bibliographiques et les résultats des travaux déjà effectués sur les produits employés.

La notion de "formule intégrale" d'un médicament est vague. Bien souvent, surtout en matière biologique cette formule n'est pas connue avec précision. Tel est le cas de l'Insuline. Le Législateur a sans doute voulu obliger par ce texte le fabricant à fournir la formule détaillée de l'excipient employé. Mais un Tribunal s'en tiendra aux textes précis.

Le fabricant doit en outre fournir à l'Expert "toutes les données dont il dispose sur les propriétés soumises à vérification". Pourra-t-il s'abstenir de révéler certains faits intéressant le médicament, mais n'appartenant pas au groupe des "propriétés soumises à vérification". Le fabricant sera-t-il en faute, et l'Expert subsidiairement parce qu'il n'a pas fourni tous les travaux sur la fabrication industrielle de ce produit, voire ses secrets de fabrication ?

3° - Les essais de toxicité. - L'Article R. 5.120-4 prévoit que "préalablement à l'expérimentation clinique, les Experts cliniciens doivent être mis en possession des rapports sur les essais de toxicité et les essais biologiques faits par les Experts analystes et les Experts pharmacologues-toxicologues". Notons au passage que l'appellation "Pharmacologue-Toxicologue" est pour le moins curieuse, car il est bien rare que ces deux disciplines soient exercées par la même personne.

Dans cet article : 5.120-4 il y a matière à discussion et à litige. En effet, une importante notion a été introduite récemment dans le domaine de la toxicologie : celle de la toxicité retardée, chronique, du médicament. Or, bien souvent dans la pratique les essais cliniques sont entrepris avant que cette toxicité chronique n'ait été établie à propos du médicament en cause, les délais nécessités par un travail sérieux étant fort longs. C'est ainsi par exemple, que la Streptomycine a été étudiée au point de vue clinique bien avant que sa toxicité sur l'appareil cochlée-vestibulaire de l'oreille n'ait été mise en évidence par le Toxicologue.

4° - Accord entre les Experts et le Fabricant.- On retrouve la même ambiguïté de l'article R. 5.120-6 nouveau : "le programme des essais est établi d'accord entre chacun des Experts et le Fabricant". On est bien loin de la précision et de la clarté des textes relevés dans les Codes de Procédures Civile et Pénale à propos du fonctionnement de l'Expertise.

En matière Pharmaceutique, chaque Expert séparément doit-il se mettre d'accord avec le Fabricant ? L'accord préalable ou simulé doit-il se faire d'une part entre chacun des Experts et d'autre part le fabricant ? Rien n'est prévu en cas de désaccord entre Experts.

5° - Durée des essais.- Le même article dit : "que le programme des essais doit indiquer leur durée probable". Aucune indication de cette durée probable n'est portée dans les textes. Aucune sanction du non respect de cette durée n'est inscrite. Là encore ce manque de précisions est assez regrettable, bien qu'en la matière il soit assez difficile de fixer des délais de rigueur, mais un ordre de grandeur aurait pu être indiqué et des sanctions prévues.

6° - Placebo et double test aveugle.- La nouvelle Législation Pharmaceutique précise dans l'Article R. 5.120-7 que les produits remis aux Experts cliniciens doivent porter la mention "produits réservés aux essais". "Article L. 601 du Code de la Santé Publique". "Cette obligation s'applique également aux produits éventuellement utilisés pour la réalisation d'essais comparatifs". Or l'Article R. 5.117 nouveau a d'autre part imposé un étiquetage de la Spécialité tel qu'il comprenne notamment une dénomination et une composition en substances actives.

Le Décret du 12 Septembre 1960 aurait dû permettre de déroger à cette règle. Au contraire, il l'aggrave avec une mention supplémentaire qui risque de rendre pratiquement inapplicable le système des Placebo et du double test-aveugle dont le Professeur CHEYMOL a bien démontré l'importance en matière d'essais de médicaments.

C - SUR LA RESPONSABILITE DES EXPERTS.

La nouvelle Législation Pharmaceutique a de plus de très graves conséquences pour les Experts, en particulier pour les Experts cliniciens, sur le plan général et matériel.

En effet, comme le remarquent Messieurs CELICE, CHEYMOL et VAILLE, le Code Pénal, compte tenu des modifications apportées par l'Ordonnance du 23 Décembre 1958, prévoit notamment que les sanctions prévues aux Articles L. 319 et L. 320 joueront contre "quiconque, par maladresse, imprudence, inattention, négligence, ou inobservation des règlements, aura commis involontairement" un homicide ou des blessures ou des coups ou des maladies. Or, le Décret du 12 Septembre 1960 a donné une valeur réglementaire, au sens où ce mot est entendu par le Code Pénal, à certaines dispositions qui, même lorsqu'elles ont été une simple reproduction du règlement intérieur de l'ancienne Commission des Essais, risquent d'entraîner à présent des conséquences inattendues pour les Experts.

En conséquence, il faut souligner que la responsabilité de l'Expert peut être mise en cause avec tous les recours de Droit prévus par la Loi, par le malade victime d'une intolérance aussi bien que d'une intoxication lors de l'emploi du médicament, et par le fabricant qui essaiera de se retourner contre l'Expert. La responsabilité pénale est une chose grave. La responsabilité civile, avec toutes les sanctions pécuniaires que cela comporte, peut persister 30 ans au plus, après un accident constaté de longues années après l'Expertise et ayant fait l'objet d'un recours judiciaire, soit du fabricant, soit du malade ou de ses ayants droits.

Tout ceci est grave et même très grave car la plupart des accidents observés en matière pharmaceutique, sont des accidents à lointaine échéance, bien postérieure à la date de délivrance du Visa et de mise en circulation

de la Spécialité. Il peut s'agir évidemment d'erreurs procédant du fabricant, comme ce fut le cas pour la Spécialité de triste mémoire dénommée Poudre B... Là, il est bien évident que la responsabilité de l'Expert ayant procédé aux analyses initiales est nulle. Mais dans d'autres cas, il peut s'agir de modifications de structures chimiques au sein de la Spécialité, ou d'une toxicité extraordinairement retardée, ou d'une sensibilité particulière de l'individu malade vis-à-vis du médicament administré. Dans bien des médicaments, l'action médicamenteuse est fort voisine de l'action toxique et à l'action thérapeutique peut se surajouter des actions secondaires néfastes mais qu'il était impossible de prévoir, au départ. Comme l'a déclaré dans sa leçon inaugurale le Professeur CONTE : "il faut un très long délai en effet - souvent des années - pour qu'un traitement antérieur soit reconnu responsable d'un trouble, au premier abord sans rapport avec lui. Ainsi, c'est vingt ans seulement après que la gastrectomie fût entrée dans la pratique chirurgicale courante, que les premiers cas de dénutrition grave, secondaire à cette intervention furent rapportés. De même, on a longtemps méconnu le rôle des expositions répétées aux rayons X, dans l'éclosion ultérieure d'une leucémie.

Souvent le malade, de bonne foi, ne se souvient plus du médicament responsable. Des colites succèdent à quelques pastilles d'antibiotiques sucées plusieurs mois auparavant, pour un "mal de gorge", ou encore à l'usage d'un dentifrice, dont on ignore qu'il contient un antibiotique.

Les rhumatologues relèvent chez 5 % de leurs malades traités par la cortisone des accidents sérieux. Si on songe au nombre de patients - probablement moins bien surveillés - qui reçoivent chaque jour des doses au moins égales, on se demande si le total des "maladies thérapeutiques" n'atteint pas plusieurs milliers par an dans notre pays".

L'aspirine elle-même, notre banale aspirine, peut elle aussi causer bien des accidents. Une enquête confirme que la moitié des sujets atteints d'hémorragie digestive ont ingéré de l'aspirine dans les jours précédents, alors que cette proportion tombe à 10 % pour les autres malades. Quelle ne serait donc pas la responsabilité de l'Expert qui aurait cautionné un tel médicament.

Les accidents les plus graves sont souvent les moins prévisibles. La susceptibilité individuelle intervient comme toujours en pathologie. Chez des femmes jeunes, des hémorragies ovariennes abondantes au point d'imposer la castration d'urgence, ont succédé à l'injection de doses relativement faibles de gonadotrophine. Les accidents graves suivent parfois des médicaments qui, rétrospectivement, n'apparaissent pas indispensables. Il en est ainsi de ces agranulocytoses à la suite de quelques comprimés de chloramphénicol prescrits pour une rhinopharyngite banale, ou d'un somnifère acheté directement chez le Pharmacien.

Il semble bien que la responsabilité des Experts soit énorme, même exorbitante. Il conviendrait qu'un texte précis vînt la préciser et en fixer les limites dans le temps et dans l'espace.

CONCLUSIONS

De cette étude, il nous semble que nous sommes autorisés à conclure que la Législation actuelle, en matière de Spécialités pharmaceutiques peut être améliorée, principalement en ce qui concerne l'Expertise de la formule médicamenteuse et le rôle joué par les Experts dans l'établissement des dossiers en vue de l'octroi du Visa.

Le Législateur se doit de réaliser cette amélioration dans l'intérêt de la protection de la Santé Publique. Les Experts sont en effet, les garants de l'intérêt thérapeutique et de l'innocuité du médicament essayé par eux.

Or, aucun texte précis ne définit les critères présidant à la nomination des Experts. Leur mode de rémunération n'est pas déterminé. Les protocoles d'expérimentation prévus à l'arrêté du 6 Janvier 1961 ne sont pas encore parus. Nous sommes donc dans une période transitoire où le Législateur peut encore prendre toutes les initiatives nécessaires pour compléter et perfectionner l'oeuvre entreprise.

Avec les Professeurs LOEPER et CHEYMOL, il nous paraît raisonnable de prévoir le maintien de l'ancienne "Commission des Essais des Médicaments", ce qui serait en accord avec les vœux formulés par l'Académie Nationale de Médecine. Ce maintien est facile à réaliser, puisque cette Commission a été jusqu'à présent maintenue en place pour terminer l'étude des dossiers de Médicaments déposés avant l'entrée en vigueur de la nouvelle Législation.

La "Commission des Essais" fonctionnerait à titre privé (association selon la Loi de 1901). Elle pourrait posséder un secrétariat placé

auprès de l'Ordre National des Pharmaciens pour se tenir au contact des Fabricants qui relèvent de cet Ordre. Ces travaux devraient se dérouler sous l'égide de l'Académie Nationale de Médecine dont c'est un des rôles éminent que de se pencher sur toutes les thérapeutiques nouvelles pour mieux protéger le malade.

La Commission des Essais pourrait ainsi régler dans un esprit de parfaite déontologie tous les problèmes qui se posent au nouveau collègue des Experts, problèmes pour lesquels elle est pleinement qualifiée de par sa composition et sa structure : règlement intérieur sur la déontologie des essais thérapeutiques, accord sur les honoraires, arbitrage des désaccords pouvant survenir entre fabricants et Experts ou entre Experts eux-mêmes, filtrage des essais incomplets ou suspects, délimitation de la responsabilité et protection des experts.

Ainsi se trouverait réalisé le voeu du regretté Professeur LOEPER, Président de la Commission des Essais des médicaments, Président de la Commission de Thérapeutique de l'Académie Nationale de Médecine : "Tout essai de médicament doit avant tout être fait dans l'intérêt collectif et individuel du malade".

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. PIEDELIEVRE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Ordonnance du 4 Février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du Code de la Santé Publique. (J.O. du 8 Février 1959).
- 2 - Décret du 9 Avril 1959 modifiant les conditions de remboursement des médicaments aux assurés sociaux (J.O. du 11 Avril 1959).
- 3 - Arrêté du 23 Juillet 1959 fixant les conditions de fonctionnement de la Commission chargée de proposer la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (J.O. du 26 Juillet 1959).
- 4 - Décret du 9 Août 1960 fixant le droit du visa des spécialités (J.O. du 9 Août 1960).
- 5 - Décret du 5 Avril 1960 relatif aux établissements de préparation et de vente en gros des produits pharmaceutiques au régime des spécialités pharmaceutiques et aux médicaments spécialisés de l'officine (J.O. du 7 Avril 1960).
- 6 - Arrêté du 5 Avril 1960 portant institution d'une Commission chargée de donner son avis sur les demandes d'ouverture des établissements pharmaceutiques (J.O. du 7 Avril 1960).
- 7 - Arrêté du 11 Mai 1960 sur l'ouverture des établissements pharmaceutiques (J.O. du 15 Mai 1960).
- 8 - Arrêté du 17 Mai 1960 fixant la Commission chargée de proposer au Ministre la liste des experts, agréés pour les visas des spécialités (J.O. du 19 Mai 1960).
- 9 - Arrêté du 18 Mai 1960 fixant la composition de la Commission de recours contre les refus de visa (J.O. du 26 Mai 1960).

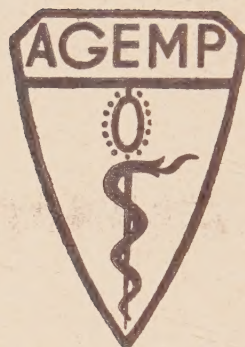
- 10 - Décret du 30 Mai 1960 portant application de l'article L. 603 du Code de la Santé Publique instituant des brevets spéciaux de médicaments (J.O. du 31 Mai 1960).
- 11 - Arrêté du 7 Juin 1960 sur la délivrance des brevets spéciaux de médicaments pendant la période transitoire visée à l'article 26 du décret N° 60-507 du 30 Mai 1960 (J.O. du 9 Juin 1960).
- 12 - Décret du 7 Juin 1960 fixant les conditions dans lesquelles sont accordées les autorisations relatives aux vaccins, sérums et allergènes préparés pour un seul individu (J.O. du 11 Juin 1960).
- 13 - Décret du 4 Juillet 1960 relatif à la vente de plantes servant à la composition de boissons hygiéniques ou d'agrément (J.O. du 16 Juillet 1960).
- 14 - Décret du 12 Septembre 1960 concernant les règles applicables à l'expérimentation des médicaments avant l'octroi du visa aux spécialités pharmaceutiques (J.O. du 17 Septembre 1960).
- 15 - Arrêté du 6 Décembre 1960 concernant la demande d'autorisation de débit des produits pharmaceutiques (J.O. du 14 Décembre 1960).
- 16 - Arrêté du 6 Janvier 1961 portant constitution de bureaux consultatifs permanents d'étude des protocoles applicables aux essais des médicaments (J.O. du 12 Janvier 1961).
- 17 - Instruction (Gab/CT3/n° 4199) générale sur l'octroi du visa des spécialités pharmaceutiques, diffusée en Janvier 1961 dans le RECUEIL DES TEXTES OFFICIELS intéressant la Santé Publique (N° 52 diffusé aux Journaux officiels, 26, Rue Desaix, Paris 15°).
- 18 - Arrêté du 24 Novembre 1953 portant nomination des membres de la Commission des Essais des Médicaments (J.O. du 25 Novembre 1953).
- 19 - BULLETIN D'INFORMATION DU MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE ET DE LA POPULATION, 1959 N° 2 (Thérapeutique et responsabilité médicale).
- 20 - CELICE, CHEYMOL et VAILLE : sur l'obtention du visa des spécialités pharmaceutiques - Presse Médicale - 1961 - 69 - n° 10 - 449-453.
- 21 - CHENOT B. : lettre adressée par Monsieur le Ministre de la Santé Publique et de la Population à l'Académie Nationale de Médecine en date du 8 Mars 1961.

- 22 - CHEYMOL J. : L'expert en matière d'essai de médicaments, son rôle et les limites de son pouvoir, Ch. Nle des Fabr. de Prod. Pharmaceutiques Edit. Paris, 1959, 101 pages.
- 23 - CHEYMOL L. : La nouvelle réglementation de l'expertise et les conditions des essais phychofarmacologiques. L'encéphale, 1961 (sous presse)
- 24 - CHEYMOL J., BOISSIER J.R. et LECHAT P. : Principes de l'Etude de la toxicité d'un médicament nouveau. Thérapie, 1961, séance de la Soc. Thérap. et Pharmacod. 18 Janvier 1961 (sous presse).
- 25 - CONTE M. : Leçon inaugurale à la Chaire de Thérapeutique. Presse Médicale 1961 - 69 - N° 18. p. 797-801.
- 26 - HAZARD R. : Principes généraux applicables à la vérification de la qualité et de l'utilité des médicaments nouveaux. Etude N° 1175. Documentation pharmaceutique. Ordre National des Pharmaciens, Août-Septembre 1960.
- 27 - JUSTIN-BESANCON L. et TURPIN R. : Considérations déontologiques sur le contrôle des tentatives thérapeutiques. Sem. Hôp. 1949, 25, 457-458.
- 28 - LEPINE P. : Compte-rendus de l'Académie de Médecine - séance du 28 Février 1961.
- 29 - LEPINE P. : Déclaration faite au Journal "La vie des métiers" N° 183 - Avril 1961 - p. 5.
- 30 - LOEPER M. : L'épreuve clinique du médicament. Sem. Hôp. 1949, 25, 453-455.
- 31 - LOEPER M. : Compte-rendus de l'Académie de Médecine - séance du 15 Mars 1960.
- 32 - LOEPER M. : Compte-rendus de l'Académie de Médecine - séance du 28 Février 1961.
- 33 - PERRAUD-CHARMANTIER A. : Dictionnaire de Droit.
- 34 - PHARMACIENS (Ordre National des) : Documentation pharmaceutique. Bulletins N° 1101, 1160, 1162, 1163, 1173, 1176, 1178.
- 35 - REGAUDIE M. : Rapport N° 7255, annexe P.V. de la séance de l'Assemblée Nationale du 3 Juin 1958, 38.

- 36 - ROUGEVIN-BAVILLE M. : L'ordonnance du 4 Février 1959.
LE DROIT SOCIAL, Décembre 1959, reproduit dans le n° 1156 de Documentation pharmaceutique. Ordre national des Pharmaciens, mars 1960.
- 37 - SIGVARD : Visa et autorisation de débit. Circulaire N° 2026 de la
Chambre Syndicale Nationale des fabricants de produits pharmaceutiques.
- 38 - VAILLE Ch. : Visa de la spécialité et brevet du médicament -1ère partie.
La Presse Médicale, 1960, 68, n° 29, 1153-1155.
- 39 - VAILLE Ch. : Visa de la spécialité et brevet du médicament -2ème partie-
La Presse Médicale, 1960, 68, N° 34, 1343-1347.
- 40 - VIDAL J. : Dispositions législatives nouvelles (Décret du 12.9.1960),
concernant les essais des nouveaux médicaments au regard de la déontologie. Rapport présenté à la première section du Conseil National de
l'Ordre des Médecins le 13 Janvier 1960.
-

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION.....	1
I - Les Spécialités Pharmaceutiques et la Législation actuelle.	3
2 - Constitution du Collège des Experts.....	9
3 - Fonctionnement de l'Expertise.....	14
4 - Conclusion du travail des Experts et octroi du visa à la spécialité	19
5 - De l'avis de l'Ordre National des Médecins et de l'Académie Nationale de Médecine sur les Experts et les expertises	26
6 - Lettre de Monsieur le Ministre de la Santé Publique	35
7 - Des remarques appelées par les textes cités et étudiés ...	39
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE.....	I à IV



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODEon 58-90